

Рекомендовано
Экспертным советом
РГП на ПХВ «Республиканский центр
развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения
и социального развития
Республики Казахстан
от «12» декабря 2014 года
протокол № 9

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

НИЗКОРОСЛОСТЬ У ДЕТЕЙ

I. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1. Название протокола: Низкорослость у детей

2. Код протокола:

3. Код МКБ-10:

E23.0 Гипопитуитаризм

E34.3 Низкорослость (карликовость), не классифицированная в других рубриках

4. Сокращения, используемые в протоколе:

АКТГ	адренокортикотропный гормон
ЗВУР	задержка внутриутробного развития
ИФР	инсулиноподобный фактор роста
ЛГ	лютеинизирующий гормон
свТ4	свободный Т4
СТГ	соматотропный гормон
ТТГ	тиреотропный гормон
ФСГ	фолликулостимулирующий гормон
SDS, СО	стандартное отклонение
SHOX	short stature homeo-box ген

5. Дата разработки протокола: 2014 год.

6. Категория пациентов: дети.

7. Пользователи протокола: врачи-эндокринологи, педиатры.

II. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

8. Определение: Низкорослость (дефицит роста) – рост ниже 3 перцентили или ниже 2 стандартных отклонений (< -2.0 SDS) от популяционной средней для данного хронологического возраста и пола [1].

9. Клиническая классификация:[2]

Классификация задержки роста у детей и подростков (Э.П. Касаткина, 2005 г.):

Эндокринно-зависимые формы:

Соматотропная недостаточность:

- **Пангипопитуитаризм:**
 - Идиопатическая форма;
 - Органическая форма.
- **Изолированный дефицит гормона роста;**
 - Выраженный дефицит;
 - Частичный дефицит;
 - Селективный дефицит (нейросекреторная дисфункция наблюдается у большинства детей с семейной низкорослостью);
 - Психосоциальный нанизм.
- **Синдром Ларона.**

Дефицит тиреоидных гормонов:

- Классический вариант гипотиреоза;
- Легкий вариант гипотиреоза.

Нарушение уровня половых гормонов:

- Гипогонадизм;
- Задержка полового развития;
- Преждевременное половое развитие (в анамнезе).

Избыток глюкокортикоидов:

- Болезнь Иценко-Кушинга;
- Кортикостерома.

Эндокринно-независимые формы:

Соматогеннообусловленные

Врожденные и приобретенные заболевания, сопровождающиеся: гипоксией; анемией, нарушением питания и процессов всасывания; нарушением функции почек; нарушением функции печени.

Патология костной системы;

Генетические и хромосомные заболевания:

- Примордиальный нанизм**
- Синдром Шерешевского–Тернера и другие генетические aberrации*

Конституциональные особенности физического развития:

- Синдром позднего пубертата*
- Семейная низкорослость*

*«Примордиальный нанизм» по современной терминологии определяется как «задержка внутриутробного развития» (ЗВУР) – малый вес/рост при рождении для соответствующего гестационного возраста.

10. Показания для госпитализации с указанием типа госпитализации:

Показания для плановой госпитализации:

- проведение стимуляционных проб, выявляющих резервные возможности организма по выработке соматотропного гормона.

Показаний для экстренной госпитализации нет.

11. Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий:

11.1 Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне:

- Измерение роста ребенка и его оценка с определением скорости роста, взвешивание;
- рентгенография левой кисти с лучезапястным суставом;
- исследование уровня ИРФ-1 в крови;
- Определение в крови уровней ТТГ, свТ4;
- Определение в крови уровней АКТГ, кортизола, ЛГ, ФСГ, пролактина, тестостерона (у мальчиков), эстрадиола (у девочек) – при наличии симптомов гипокортицизма и гипогонадизма;
- МРТ гипоталамо-гипофизарной области с контрастным усилением – при подозрении на наличие СТГ-недостаточности;
- общий анализ крови,
- глюкоза крови,
- общий анализ мочи.

11.2 Дополнительные диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне:

- У девочек – определение кариотипа,
- УЗИ органов малого таза – у девочек;
- УЗИ яичек – у мальчиков;
- УЗИ щитовидной железы;
- определение генов, ответственных за закладку и функционирование соматотрофов (Prop-1, Pit-1)[3,4];

11.3 Минимальный перечень обследования, который необходимо провести при направлении на плановую госпитализацию:

- Измерение роста ребенка и его оценка с определением скорости роста, взвешивание;
- рентгенография левой кисти с лучезапястным суставом;
- исследование уровня ИРФ-1 в крови;
- Определение в крови уровней ТТГ, свТ4.

11.4 Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне:

- проведение стимуляционных тестов, направленных на выявление резервных возможностей гипофиза по секреции СТГ - дважды.

11.5 Дополнительные диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне:

- глюкоза крови.

11.6 Диагностические мероприятия, проводимые на этапе скорой неотложной помощи: нет.

12. Диагностические критерии.

12.1 Жалобы и анамнез:

Жалобы родителей и/или ребенка:

- на отставание в росте.

Анамнез:

- уточнить рост других членов семьи – родителей, братьев и сестер ребенка;
- темпы роста родителей в детстве;
- длина и масса тела ребенка при рождении;
- возраст, в котором впервые замечено снижение темпов роста ребенка.

12.2 Физикальное обследование

- отставание длины тела ребенка от средних показателей более чем на 2 SDS;
- стигмы дизэмбриогенеза («готическое» небо, низкий рост волос на шее, крыловидные складки шеи, антимонголоидный разрез глаз, широкая грудная клетка, отек тыла стоп и др.)
- клинические признаки дефицита выработки тропных гормонов гипофиза: синдромы гипотиреоза, гипокортицизма, гипогонадизма.

12.3 Лабораторные исследования

- Снижение уровня ИРФ-1 в крови при СТГ-недостаточности;
- Кариотип 45X0 – при синдроме Шерешевского-Тернера;
- Снижение в крови уровней ТТГ и свТ4 при сопутствующем вторичном гипотиреозе;
- Снижение уровней АКТГ и кортизола при сопутствующем вторичном гипокортицизме;
- Снижение уровней ЛГ, ФСГ, тестостерона при сопутствующем вторичном гипогонадизме у мальчиков,
- Снижение уровней ЛГ, ФСГ эстрадиола при сопутствующем вторичном гипогонадизме у девочек;
- При СТГ-недостаточности проведение стимуляционных тестов с инсулином и клофелином выявляет недостаточный выброс СТГ.

- Отсутствие генов Prop-1, Pit-1 или их дефектность указывают на генетическую обусловленность СТГ-недостаточности.

12.4 Инструментальные исследования

- отставание костного возраста на 2 и более лет при рентгенографии левой кисти с лучезапястным суставом указывает на эндокринный генез низкорослости;
- изменения в области гипоталамуса и гипофиза при МРТ с контрастным усилением свидетельствуют об органической природе дефицита СТГ;
- отсутствие яичников и гипо-, аплазия матки и труб по данным УЗИ органов малого таза у девочек подтверждает наличие синдрома Шерешевского-Тернера;
- гипоплазия яичек по данным УЗИ у мальчиков подтверждает наличие сопутствующего вторичного гипогонадизма.

12.5 Показания для консультации специалистов

- консультация генетика – при подозрении на наличие синдрома Шерешевского-Тернера;
- консультация нейрохирурга – при обнаружении признаков органического поражения головного мозга;
- консультация невропатолога – при обнаружении признаков органического поражения головного мозга.

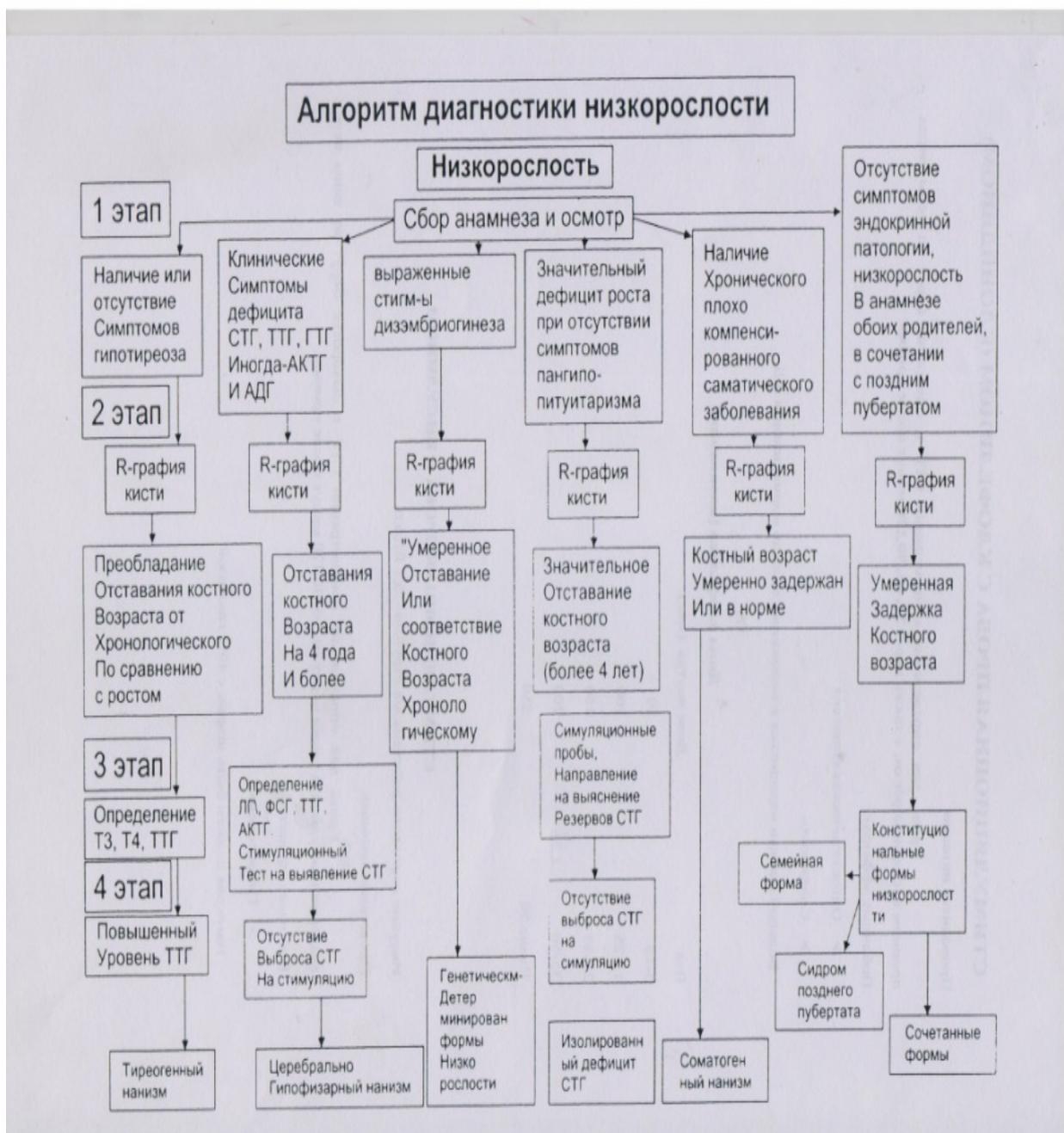
12.6 Дифференциальный диагноз

проводится прежде всего между эндокриннозависимыми и эндокриннонезависимыми формами низкорослости путем оценки ведущего клиничко-лабораторного синдрома, а также «внутри» эндокриннозависимых состояний с выделением случаев, сопровождающихся СТГ-недостаточностью (см. таблицу 1).

Таблица 1. Оценка стимуляционных проб на СТГ

Норма	Выраженный дефицит СТГ	Частичный дефицит СТГ
He < 10 нг/мл	< 5 нг/мл	> 5, но < 10 нг/мл
He < 20 мМЕ/л	<10 мМЕ/л	> 10, но < 20 мМЕ/л

Таблица 2. Алгоритм диагностики низкорослости



13. Цель лечения

Цели лечения определяются конкретной клинической ситуацией.

Достижение прогнозируемого конечного роста, а также полной медицинской и социальной адаптации пациента.

14. Тактика лечения:

14.1 Немедикаментозное лечение

- высокая физическая активность;
- полноценное питание;
- достаточной продолжительности ночной сон;
- профессиональная психологическая поддержка ребенка.

14.2 Медикаментозное лечение

Тактика медикаментозного лечения определяется причиной низкорослости.

СТГ-недостаточность, синдром Шерешевского-Тернера, ЗВУР, синдром Прадера – Вилли, дефицит SHOX-гена являются показаниями для назначения одного из препаратов генноинженерного человеческого гормона роста – соматропина [4,5,6].

С учетом суточного физиологического ритма препараты гормона роста следует вводить 1 раз в сутки перед сном - в 22.00.

При СТГ-недостаточности– 25-35 мкг/кг/сут (0.07-0.1 МЕ/кг/сут), что соответствует 0.7-1 мг/м²/сут (2-3 МЕ/м²/сут).

При синдроме Шерешевского-Тернера – 50 мкг/кг/сут (0.14 МЕ/кг/сут), что соответствует 1.4 мг/м²/сут (4.3 МЕ/м²/сут).

Лечение ЗВУР следует начинать в возрасте от 2 до 4 лет в дозе 35 мкг/кг/день [3].

Заместительная терапия соматропином продолжается до достижения прогнозируемого (целевого) роста, который высчитывается по формулам:

для мальчиков: рост отца + рост матери/ 2 + 6,5 см,

для девочек: рост отца + рост матери/ 2 - 6,5 см

При эндокриннозависимых вариантах низкорослости, обусловленных гипотиреозом, гипогонадизмом, гипокортицизмом, болезнью Иценко-Кушинга и др. проводится терапия основного заболевания (см. соответствующие клинические протоколы).

Дети с эндокринно-независимыми формами не нуждаются в какой-либо заместительной гормональной терапии, назначается терапия основного заболевания.

14.2.1 Медикаментозное лечение, оказываемое на амбулаторном уровне:

Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100% вероятность применения):

- соматропин шприц-ручка; флакон;

Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100% вероятности применения): нет.

14.2.2 Медикаментозное лечение, оказываемое на стационарном уровне: нет.

14.2.3 Медикаментозное лечение, оказываемое на этапе скорой неотложной помощи: нет.

14.3. Другие виды лечения: нет

14.4. Хирургическое вмешательство: не показано.

14.5. Профилактические мероприятия:

Высокая физическая активность, полноценное питание и достаточной продолжительности сон. Профессиональная психологическая поддержка ребенка.

14.6 Дальнейшее ведение:

Лечение препаратами генноинженерного человеческого гормона роста прекращается после достижения прогнозируемого роста или закрытия зон роста.

Больные с синдромом Шерешевского-Тернера далее переводятся на циклическую терапию препаратами женских половых гормонов (оральные контрацептивы).

Больные с пангипопитуитаризмом (тотальное выпадение всех тропных гормонов передней доли гипофиза) после достижения прогнозируемого роста продолжают пожизненную заместительную терапию тиреоидными, глюкокортикоидными и препаратами половых гормонов.

15. Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения:

- восстановление физиологических темпов роста.

III. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА:

16. Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

- 1) Базарбекова Р.Б. – д.м.н., АО «Казахский медицинский университет непрерывного образования», профессор, зав. кафедрой эндокринологии;
- 2) Досанова А.К. – к.м.н., АО «Казахский медицинский университет непрерывного образования», ассистент кафедры эндокринологии;
- 3) Ахмадьяр Н.С. – д.м.н., АО «ННЦМД», старший клинический фармаколог.

17. Указание на отсутствие конфликта интересов: отсутствует.

18. Рецензент:

Нурбекова А.А. - д.м.н., КазНМУ им С.Д. Асфендиярова, профессор кафедры эндокринологии.

19. Указание условий пересмотра протокола: пересмотр протокола через 3 года и/или при появлении новых методов диагностики/ лечения с более высоким уровнем доказательности.

20. Список использованной литературы

- 1) Дедов И.И., Петеркова В.А. Справочник детского эндокринолога. – М, 2011, стр. 44.
- 2) Базарбекова Р.Б. Эндокринология детского и подросткового возраста, Алматы, 2014, стр. 96-97.
- 3) ESPE DUBLIN, 18-20 September 2014, 53rd Annual Meeting.
- 4) Yearbook of Pediatric Endocrinology, 2014, Karger, P 45-61.

- 5) Дедов И.И., Петеркова В.А. Детская эндокринология. – М: «Универсум Паблшинг», 2006. – 595 стр.
- 6) Charles G.D. Brok, Rosalind S. Brown. Handbook of Clinical Pediatric Endocrinology, 2008, P. 59-84.